

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

401 N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre CAMUS

*Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.
Ancien Interne de l'Hôpital de Courbevoie.*

Né le 17 mars 1912, aux Lilas (Seine).

**Contribution à l'Étude du Traitement
des Uréthrites blennorragiques
par les Sulfamides**

Président : M. H. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre CAMUS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Ancien Interne de l'Hôpital de Courbevoie.

Né le 17 mars 1912, aux Lilas (Seine).

Contribution à l'Étude du Traitement
des Uréthrites blennorragiques
par les Sulfamides

Président : M. H. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.	ROUVIERE.
Physiologie		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		POLONOVSKI.
Bactériologie		Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales		BAUDOUIN.
Pathologie médicale		ABRAMI.
Pathologie chirurgicale		MONDOR.
Anatomie pathologique		LEROUX.
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU.
Thérapeutique		HARVIER.
Hygiène et médecine préventive		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée		FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		CHIRAY.
Clinique médicale		LOEPER.
		CARNOT.
		CLERC.
		Marcel LABBÉ.
		LEREBoullet.
		NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance		H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants		GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux		CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses		GOSSET.
Clinique chirurgicale		GRÉGOIRE.
		LENORMANT.
Clinique ophtalmologique		TERRIEN.
Clinique urologique		CHEVASSU.
		COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements		JEANNIN.
		LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique		MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale		RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique		LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale		Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique		Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose		TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		MATHIEU.
Clinique de cardiologie		LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie		Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale		N...
Professeurs sans chaire		HAZARD.
		HOVELACQUE.
		MULON.
		OLIVIER.
		SANNIÉ.
		VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
BARIETY Pathologie médicale.	COSTE Pathologie médicale.
BENARD (Henri) Pathologie médicale.	DOGNON Physique.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BEZANÇON	FUNCK Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GALLIARD Parasitologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BULLIARD Histologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
CATHALA Pathologie médicale.	

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.

MM.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÈNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULE.
 CHABROL.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCC.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 MOURE.
 QUÉNU.
 VELTER.

Clinique chirurgicale

MM.
 ECALLE.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MERE

A MA MERE

A MON PERE

A MES SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FEMME

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

Professeur de Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques.

Qui, après m'avoir prodigué son magnifique enseignement pendant mon externat à St-Louis, a bien voulu me faire le grand honneur de présider cette thèse.

Hommage de profond respect.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARION

Professeur de Clinique Urologique
à la Faculté de Médecine de Paris.

*Qui a bien voulu m'accueillir dans son
service de l'Hôpital Necker.*

Hommage respectueux de gratitude.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ B. FEY

Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière.

Qui, après m'avoir accueilli dans son service, m'a permis d'y terminer cette thèse et m'a prodigué les plus utiles conseils.

Mon profond respect.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

MONSIEUR LE DOCTEUR GERNEZ, Chirurgien de l'Hôpital Tenon (*in Memoriam*);

MONSIEUR LE Professeur agrégé P. MOULONGUET, Chirurgien des Hôpitaux;

MONSIEUR LE DOCTEUR DARBOIS, Radiologiste de l'Hôpital Tenon;

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HEITZ-BOYER, Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière;

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. BERNARD, Médecin de la Salpêtrière;

MONSIEUR LE DOCTEUR J. LEVESQUE, Médecin de l'Hôpital Bretonneau;

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. MOREAU, Médecin de l'Hospice de Bicêtre.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE BARBELLION

Assistant de la Consultation d'Urologie de l'Hôpital Lariboisière.

*Qui m'a permis de présenter sous forme
de thèse les travaux qu'il poursuit sur la
blennorrhagie et auxquels il a bien voulu
m'associer.*

Ma profonde gratitude.

A MES CONFÉRENCIERS

A TOUS MES CAMARADES

INTRODUCTION

D'innombrables travaux ont paru et paraissent, se rapportant à la chimiothérapie par les corps synthétiques organo-soufrés dits plus couramment « Sulfamides », quoique plusieurs composés récents n'entrent pas dans ce cadre chimique.

Les indications se multiplient. Le nombre des composés s'accroît chaque jour. Parmi les maladies où leur application a été tentée, la blennorrhagie est celle où les résultats ont été les plus nets et les plus concluants.

Parfois considérée comme une affection médicalement secondaire, car ses formes graves ou mortelles sont relativement rares, la gonococcie génito-urinaire présente une importance considérable par sa fréquence, sa diffusion à tous les milieux et ses répercussions familiales et sociales.

Les sulfamides ont causé une véritable révolution dans son traitement, modifiant d'une façon très large son pronostic, tant au sujet de la durée, et donc aux risques de contamination, qu'au sujet de la fréquence des complications.

Mais, comme toute nouvelle thérapeutique, ces médicaments ont posé de nombreux problèmes cliniques : indications, résultats à en attendre, accidents

possibles, causes des échecs et surtout posologie. Nous n'insisterons pas sur l'extrême difficulté de déterminer celle-ci d'après l'expérimentation sur l'animal. La dose toxique, la dose maxima utilisable, la dose minima curative et les coefficients qu'elles déterminent, par exemple l'index de maniabilité (Marie-Hélène GOULIAS, établis chez l'animal, varient avec les espèces et ne semblent pas applicables à l'homme autrement qu'en tant qu'ordre de grandeur.

La possibilité d'une chimio-résistance de certaines races de gonocoques augmente encore la difficulté de ce problème.

C'est pourquoi actuellement, malgré le nombre considérable des travaux déjà effectués dans le monde entier, la posologie est encore loin d'être fixée.

Les observations que nous présentons ici ont été faites d'abord à la consultation de la clinique urologique de l'Hôpital Necker, dans le service du Professeur MARION, puis ont été poursuivies à la consultation d'urologie de l'Hôpital Lariboisière, dans le service du Professeur agrégé FEY.

Elles sont dues au Docteur P. BARBELLION, assistant de ces consultations, qui a bien voulu nous associer à ses travaux.

Cette thèse ne représente qu'une partie des recherches effectuées dans ces consultations. Ces recherches ont été publiées par P. BARBELLION, et A.-S. GARIBALDI et ont fait l'objet des thèses de NICOLAÏDIS, AMIRIAN, TORRES-LÉON et LÉWY.

P. BARBELLION fut un des premiers en France à

employer les Sulfamides au cours de la gonococcie. Tenant compte de l'action toxique de ces corps sur l'état général, le sang, le foie, les reins, la spermatogénèse, action mise en évidence par de nombreux auteurs, ses recherches ont toujours tendu à employer des doses relativement faibles de sulfamides.

Ce sont des essais effectués dans ce sens, que nous reproduisons dans cette thèse, en n'envisageant que les trois formes de traitement qui nous aient donné des résultats vraiment démonstratifs et en nous limitant au traitement de l'urétrite masculine non compliquée.

Nous décrirons successivement :

- Le traitement superabortif,
 - Le traitement par le 693 seul,
 - Le traitement par le 693 associé aux lavages,
- et leurs résultats.

HISTORIQUE

Le traitement *per os* de la blennorrhagie est une très vieille aspiration de la médecine. De tous temps de nombreux corps ont été essayés mais aucun d'entre eux ne présentait une activité suffisante. Dès l'apparition de la chimiothérapie moderne, de nouvelles tentatives sont faites, la première par DUHOT, en 1912, qui emploie le 914 ou novarsénobenzol, sans succès. Ce même corps est employé ensuite par JANET et LÉVY-BING, puis abandonné. Il en est de même pour les composés bismuthiques. Dès 1919, deux auteurs américains JACOBS et HEIDELBERG, s'intéressent à un corps apparenté aux sulfamides actuels la parasulfamidophénylhydrocupréine. Plus récemment, AUBERTIN étudie l'hexaméthylène-tétramine, d'autres auteurs la pyridine qui donne quelques espoirs, la dibromomercuro-fluorescéine, le mercurochrome d'Young.

L'acridine a été un des corps les plus étudiés. En 1918, DAVIS et HARREL, BAER et KLEINE démontrent son pouvoir antigonococcique *in vitro*. En 1919, WATSON l'emploie en lavages urétraux. C'est en 1920, que divers auteurs allemands comme BRUCK, WASSERMANN et ZIEBER pratiquent les premières injections intraveineuses d'acridine pour des complications de la

blennorragie. Quelques essais sont tentés en France, mais c'est JAUSION avec DIOT et VOUREXAKIS qui proposent et étudient les injections intraveineuses de chlorométhylate de diaminoacridine, puis d'autres dérivés de l'acridine. Ces corps, gonacrine, progone, etc... appliqués pendant des années à des milliers de cas sont loin d'avoir donné des résultats toujours satisfaisants, et se sont révélés intéressants seulement comme thérapeutique adjuvante, de même que les injections intraveineuses d'un sapoïde de platine-acridine que RENAUD pratiqua en 1930.

Il est impossible de signaler tous les produits que l'imagination thérapeutique a voulu opposer au gonocoque.

Plus généralement, le professeur FOURNEAU, en 1938, a pu dire : « Il y a à peine trois ans, on devait reconnaître que, contre les maladies microbiennes, la chimie avait été, en somme, impuissante ».

C'est DOMAGK, qui, en 1935, a réalisé la découverte capitale. Cet auteur, a reconnu, en effet, la grande valeur antibactérienne d'un corps synthétique mis au point par HOERLIN, MIETZSCH et KLARER dans les laboratoires de l'I. G. Farbenindustrie. Il s'agit d'un dérivé d'un azoïque sulfamidé, le 4-sulfamido-2-4-diaminoazobenzène appelé en Allemagne streptozon S. 5. puis Prontosil rubrum et en France Rubiazol. On le désigne encore sous le nom de chlorhydrate de sulfamidochrysoïdine.

Son activité est consacrée, après DOMAGK, par de très nombreux auteurs, tant à l'étranger qu'en France,

mais son emploi reste pratiquement limité aux seules streptococcies. Ses inconvénients sont importants : toxicité assez élevée, pouvoir colorant intense, action photosensibilisatrice.

Diverses considérations chimiques, en particulier son activité nulle *in vitro*, font penser que la molécule de Rubiazol doit se modifier dans l'organisme avant d'agir.

A ce moment, c'est en France, dans le laboratoire du Professeur FOURNEAU, que J. et Mme TREFOUEL, NITTI et BOVET font la deuxième découverte qui oriente toute la chimiothérapie actuelle. Ils montrent que les fonctions amines de ce corps peuvent être remplacées par des fonctions autres, phénol par exemple, et surtout, que la partie azoïque n'est nullement indispensable pour avoir un produit actif. Ils démontrent que le corps 1162 F, paraminophénylsulfamide, incolore, non azoïque, déjà préparé par GELMO en 1908, possède cette activité jointe à une toxicité beaucoup plus faible.

A partir de cette découverte, les chimistes étudient les dérivés non azoïques, cherchent des corps à la fois plus actifs et moins toxiques. P. GOISSEDET, DESPOIS, GAILLIOT et MAYER mettent au point le 40 R. R. ou soluseptazine et le 46 R. P. ou septazine. D'autres auteurs démontrent que différentes fonctions chimiques sulfurées sont également actives; telles les fonctions sulfure et disulfure (FOURNEAU, TREFOUEL, NITTI, BOVEI), sulfone (BUTTLE et ses coll.), sulfoxyde (GIRARD, RAY et RICHARD), thiophénol (GLEY).

De ces travaux résulte l'apparition de très nombreux produits. Outre le 1162 F, appelé de multiples façons, septoplax, néococcyll, sulfanilamide, etc..., le 46 et le 40 R. P., nous citerons :

Le Girard 62, 110, 113.

Le D. B. 87, le D. B. 90 ou Uliron,

Le 109 M ou Novamide, le 237 M.

Le 1399 F ou Rodilone qui est le dipara-acétylaminophénylsulfone.

Le 693 ou Dagénan, para-aminophénylsulfamidopyridine, découvert par EWINS et PHILLIPPS, qui contient un noyau pyridine, corps autrefois employé par JAUSION comme thérapeutique adjuvante dans la blennorrhagie.

Une étude complète de cette nouvelle partie de la pharmacologie dépasserait singulièrement le cadre de notre travail.

Dès la publication par DOMAGK des résultats obtenus avec le prontosil dans les infections streptococciques expérimentales, les cliniciens s'en emparent et les essais sont nombreux, aussi bien dans les affections à streptocoques que dans les autres affections microbiennes. Puis, apparaissent les nouveaux dérivés, en particulier le 1162 F, aussitôt expérimenté comme agent thérapeutique dans des affections très variées.

Après avoir reconnu son action sur le streptocoque, BUTTLE, GRAY et STEPHENSON, observent son activité sur le méningocoque, puis d'autres auteurs sur le gonocoque.

LINSER avait déjà, en 1938, tenté de soigner la blennorragie par le chlorhydrate de sulfamidochrysoïdine, mais n'avait eu que des résultats peu favorables. C'est bien la découverte de la para-aminophénylsulfamide qui marque le début de la chimiothérapie anti-blennorragique.

Les premiers travaux sont publiés en 1937 aux Etats-Unis, par HERROLD (13 avril), DEES et COLSON (29 mai) REUTER (mai), rapportant des résultats si favorables que la méthode prend une diffusion énorme en Amérique du Nord. Sur 100 cas, REUTER a observé 91 guérisons. Cependant, le premier, il voit le danger de cette thérapeutique. Puis viennent de nombreuses publications de GRUTZ (juillet 1937), HANSCHALL, CREAN (octobre 1937), ERSKINE, JOHNSON et LLOYD, COKKINIS, MORTON WHITBY, ROPER, FELKE, TANT.

En France, de nombreux urologistes se servent bientôt des sulfamides, et on peut citer, très incomplètement, parmi ceux qui ont publié des études à ce sujet. Pierre DUREL, PALAZZOLI et BOVET, BARBELLION, GARIBALDI, JAUBERT et MOTZ, M. PINARD, HEITZ-BOYER, P. BLUM, BRALEZ et LARDAT, GROLLET, LEMAIRE et CAHEN, PAUTRIER et LAUGIER, MILIAN, CAILLET, VEISLEIB, HAVIER, GAUTHIER, SAUPHAR, JAUSION, HADIDA, etc.

Au cours de cette énorme expérimentation, les résultats, les accidents possibles se sont peu à peu précisés. La forme du traitement, elle, n'est pas encore fixée.

POSOLOGIE

Les doses employées ont beaucoup varié depuis les premiers essais. DOMAGK avait montré que la faible toxicité du chlorhydrate de sulfamidochrysoïdine, allié à une activité relativement élevée, lui conférait un indice chimiothérapique suffisant pour permettre son emploi. Les corps suivants, non azoïques, au cours de nombreux travaux (LEVADITI, VAISMAN, MAYER, HALPERN, etc.) ont révélé un indice chimiothérapique encore plus intéressant. On a donc cru à l'inocuité de doses élevées; 8 et 10 grammes par jour, même prolongées. D'autre part, la pensée la plus répandue était qu'il fallait administrer des doses massives pour siderer très rapidement l'activité microbienne, suivant la théorie qu'Alfred FOURNIER formulait à l'article « Blennorragie » du dictionnaire JACCoud, au sujet des balsamiques : « Une condition presque essentielle de succès, c'est d'administrer d'emblée les balsamiques à fortes doses. Il faut tarir l'écoulement d'un seul coup. Débuter par de faibles doses que l'on augmente ensuite est une mauvaise pratique; l'urèthre semble s'habituer au médicament et n'en éprouve plus d'effet curatif ».

La posologie de DEES et COLSON, adoptée par la

plupart des auteurs américains, puis par les premiers européens, était :

4 grammes 80 par jour pendant 2 jours
3 — 60 — — 3 —
2 — 40 — — 4 à 8 jours.

Au début de l'année 1938, les doses données étaient parfois encore plus fortes et plus prolongées. VIGONI donnait :

8 grammes par jour pendant 2 jours.
6 — — — —
4 — pendant plusieurs jours.

DUREL :

6 grammes par jour pendant 7 jours, puis
4 — et 3 grammes.

Bientôt d'ailleurs il était descendu à des doses moyennes :

3 grammes par jour pendant 7 jours.
2 — — les 7 jours suivants.

De nombreux auteurs, suivant ces posologies, donnaient donc des doses totales élevées. Mais, presque dès le début, étaient survenus des accidents nombreux qui risquaient de jeter le discrédit sur ces médicaments. Sans tenir compte d'une forte série survenue en Amérique et rapportée à la toxicité propre d'un solvant, le diéthylène-glycol (rapport du laboratoire de l'American Medical Association), les accidents étaient fréquents, de même que les incidents obligeant à interrompre le traitement, et une autre tendance se faisait jour ainsi que l'exprimait magistralement le Professeur H. GOUGEROT

à la Conférence de Chimiothérapie de la Blennorragie du 21 mars 1938, au Conseil Supérieur de l'Hygiène Sociale : « Diminuer les doses des médicaments actuels afin de les faire mieux tolérer, et compléter leur action en les associant à d'autres médications pour compenser cet abaissement des doses ».

C'est ainsi que, recherchant les doses minima actives, certains auteurs recommandaient une dose journalière de 1 à 2 grammes. Malheureusement, au-dessous de 4 gr. par jour, les résultats s'avéraient vraiment insuffisants (BARBELLION, PALAZZOLI et BOVET, DUREL).

De ces constatations sont nés de nombreux traitements mixtes, associant aux sulfamides :

— des instillations urétrales d'argyrol, (PALAZZOLI et BOVET).

— des lavages au permanganate (BARBELLION, DUBARRY, DUREL).

— des vaccins, etc.....

P. BARBELLION, associant au 1162 F et à l'argyrol local un léger choc vaccinal a créé le « Traitement super-abortif » dont nous rapportons plus loin les résultats.

L'apparition de corps chimiques nouveaux remet continuellement la posologie en question.

Avec le 693, DUREL a obtenu d'excellents résultats avec la posologie suivante :

3 grammes pendant 3 jours.

2 — — 3 —

1 — — 3 —

18 grammes au total, ainsi que PAUTRIER et LAUGIER, puis HADIDA.

Nous rapportons plus loin les résultats obtenus par P. BARBELLION et nous-mêmes avec des doses sensiblement plus faibles.

Associé aux lavages urétraux, le 693 a été employé à des doses diverses. DUREL donne :

3 grammes pendant 2 jours,

2 — — — 2 —

1 — — — 2 —

Le troisième chapitre de ce travail est l'exposé des résultats obtenus par BARBELLION et nous-mêmes avec une dose journalière de 1 gramme 50 de 693 associé aux lavages.

ACCIDENTS

Les sulfamides sont tous, quoiqu'à des degrés différents, doués de propriétés toxiques indéniables et de longues listes d'accidents pourraient être rapportées. Dès 1937, TOURAINE, HARVIER et PERRAULT ont réuni et publié de nombreuses observations. Depuis, de nouveaux cas ont été publiés.

Sans entrer dans le détail de leurs manifestations, sans discuter le mécanisme physiologique de leur apparition, il semble bien que, pour de nombreux cas, les doses exagérées ont été à l'origine de ces accidents.

Des observations comme celle rapportée par Edward W. CLINE sont vraiment démonstratives. Il s'agit d'un étudiant en médecine mort avec une atrophie jaune aiguë du foie après avoir pris plus de 50 fr. de sulfamides.

D'autres accidents, du type d'intolérance, sont survenus avec de petites doses, par exemple 3 gr. dans une observation de DUVAL (du Havre), cité par G. DOUKAN, et tous les auteurs avec JANET, P. BLUM ont recommandé une surveillance étroite des malades.

Une grave question a été soulevée au début de 1938, par JAUBERT et MOTZ. Ces auteurs ont observé

une action indéniable des sulfamides sur la spermatogénèse, action qui a été entièrement confirmée par notre camarade F. TORRES-LÉON après des expériences très précises.

Les essais sur l'animal ont donné des résultats discordants et si certains auteurs n'ont pas observé de modifications importante du sperme : PALAZZOLI, NITTI, BOVET et LEVINSON chez le lapin, LEVADITI et VAISMAN chez le lapin et la souris, DUREL et RATNER chez le cobaye, un autre auteur, GORET avec BORDET et MINGUET a vu une action très nette chez le chien.

Chez l'homme, la diminution du nombre des spermatozoïdes peut être importante, mais est variable suivant les individus, donc n'est pas absolument proportionnelle à la dose ingérée (TORRES-LÉON). Elle est transitoire, et ne semble pas subsister après trois mois (LEWY).

GENERALITES SUR LES TRAITEMENTS

DIAGNOSTIC.

Le diagnostic clinique a toujours été complété par l'examen microscopique. Nous l'avons toujours pratiqué nous-même, à la consultation, dès l'arrivée du malade. Cet examen nous paraît absolument nécessaire pour le diagnostic certain de la blennorrhagie. De plus, la comparaison, par la même personne, de cet examen et des données cliniques, nous semble fort utile dans les cas difficiles.

Les sujets envisagés dans ce travail ont tous présenté des gonocoques typiques avec les caractères morphologiques et tinctoriaux décrits par BARBELLION dans son traité. En cas de doute nous n'hésitons pas à refaire l'examen le lendemain. En effet, le premier jour, un écoulement, même assez abondant, peut parfaitement être amicrobien et présenter le jour suivant des gonocoques typiques en grande quantité.

D'autre part, la formule cytologique donne souvent d'utiles renseignements sur l'acuité de l'agression bactérienne et sur les réactions du sujet. Ces examens cyto-bactériologiques ont toujours été répétés fréquemment pour suivre l'évolution.

CONDUITE DU TRAITEMENT.

Les sulfamides sont administrés par doses fractionnées, chaque prise d'un comprimé de 0,50 gr. est aussi éloignée que possible de la prise précédente et de la prise suivante. Les malades apprennent très bien à diviser ainsi leur journée de veille.

Le régime suivi est celui habituellement prescrit dans la blennorragie. Nous recommandons toujours aux malades de s'abstenir d'œufs, de purgatifs et plus généralement de tout médicament, dans l'ignorance où nous sommes des interactions possibles.

Tous poursuivent leur travail habituel et évitent seulement de se fatiguer pendant leurs loisirs.

Ils sont prévenus qu'au moindre incident (troubles digestifs, céphalée, éruption, etc.), ils doivent suspendre la prise des comprimés et revenir immédiatement consulter.

ACTION DU TRAITEMENT.

L'action des sulfamides se produit presque toujours très rapidement quand elle doit être favorable. Dès le 3^e jour en moyenne, le canal est sec, l'urine limpide. Si une légère sécrétion persiste, elle ne révèle que quelques polynucléaires peu ou pas altérés et des cellules épithéliales souvent nombreuses.

CONTROLE DE LA GUERISON.

Le traitement terminé, le malade est maintenu au régime pendant 5 à 7 jours. Il doit revenir au moindre symptôme ou, à défaut, pratiquer l'épreuve de la bière et revenir consulter le lendemain matin pour examen clinique et bactériologique.

Si ceux-ci sont absolument négatifs, le sujet est remis au régime normal et refait l'épreuve de la bière quelques jours plus tard. Si le moindre doute subsiste — (filaments dans l'urine, petite sécrétion du canal) — la réactivation au nitrate d'argent est tentée, suivie le lendemain matin d'un examen microscopique du léger écoulement obtenu.

Dans tous les cas, l'épreuve du coït est recommandée ensuite, coït pratiqué les premières fois muni d'un préservatif, autant par mesure de précaution pour la partenaire que pour éviter une nouvelle contamination.

Certains auteurs ont voulu voir dans l'épreuve de la bière une réaction très insuffisante et très infidèle et ont donné des pourcentages énormes de cas réactivés au Nitrate après elle.

Sans avoir, au sujet des observations publiées ici, fait une expérimentation rigoureuse, nous pouvons pourtant exprimer une opinion contraire. En effet, nos cas mis au nitrate étaient presque tous des cas douteux. Or, un très petit nombre a été réactivé. D'autre part, la presque totalité des cas considérés comme guéris après l'épreuve de la bière a résisté au temps, au régime normal, et au coït.

LE TRAITEMENT SUPERABORTIF OU TRAITEMENT S. V. P.

Traitement mixte associant les instillations d'argyrol, un sulfamide, un vaccin. Il constitue probablement la première tentative d'emploi des sulfamides à dose peu élevée qui ait donné un pourcentage de succès comparable à celui des fortes doses.

Les premiers essais ont été faits dès novembre 1937, et ont été poursuivis jusqu'à décembre 1939. Ils ont fait l'objet de plusieurs communications et publications du Dr. P. BARBELLION et du Dr. A. S. GARIBALDI.

Une des particularités du S. V. P. est la rapidité de la cure, la guérison étant obtenue en cinq jours en général, parfois même en 4 jours seulement.

Comme pour tous les autres traitements abortifs, ses indications, basées sur quelques premiers cas d'expérimentation, sont restreintes.

Nous l'employons dans les urétrites récentes — moins de 5 jours — limitées à l'urètre antérieur et dont l'évolution est subaiguë, c'est-à-dire ne s'accompagne pas de douleurs violentes à la miction, ni d'inflammation marquée du méat. Le grand intervalle entre l'apparition de l'écoulement et le début du traitement permet de faire rentrer dans ces indications un nombre infiniment plus grand de cas que pour la

plupart des autres abortifs et en fait un traitement courant.

Les médicaments employés furent le 1162 F (Septoplix), un argyrol (Vitargyl), enfin le vaccin antigococcique de l'institut Pasteur d'où le nom S. V. P. (Septoplix, Vitargyl, Pasteur), que nous lui donnons couramment.

Le traitement est conduit comme suit :

— Le 1^{er} jour, le malade prend 6 comprimés (3 gr.) de 1162 F, et reçoit une instillation de Vitargyl à 10 %, une injection I. M. de V. Pasteur 1 cc.

— Le 2^e jour, le malade prend 6 comprimés de 1162 F., et reçoit une instillation de Vitargyl 10 %.

— Le 3^e jour, le malade prend 6 comprimés de 1162 F., et reçoit une instillation de Vitargyl 10 %, une injection de V. Pasteur 1 cc. 5.

— Le 4 ^e jour	} Un lavage de l'uretère antérieur avec une solution d'Oxycyanure de mercure à 0 gr. 25 pour 1000.
— Le 5 ^e jour	
— Parfois le 6 ^e jour	

Ce schéma n'a subi que de très légères modifications. La concentration de l'argyrol peut varier suivant le degré d'inflammation, par exemple 5 % le premier jour et 10 % les jours suivants, de même la quantité de vaccin, pour la seconde injection, de façon à n'avoir qu'une réaction fébrile légère à 38° ou 38°5 environ.

Les résultats ont été excellents malgré la faible dose de sulfamide employée, les accidents nuls, les incidents peu nombreux, n'obligeant à suspendre la cure que dans de rares cas comptés ci-après dans les échecs.

L'observation type, de loin la plus fréquemment réalisée est la suivante :

M. Ch...,

1^{re} blenno. de 3 jours, écoulement assez abondant, douleur légère.

1^{er} jour : 6 c. (1162 F.) — Vit.10 % — V. P. 1 cc. 5.

2^e jour : 6 c. — —

3^e jour : 6 c. — — V. P. 1 cc. 5.

Le canal est sec — L'urine limpide.

4^e et 5^e jours : Oxycyanure 0,25 gr. pour 100.

Bière — Guérison.

Quand en décembre 1938, nous avons abandonné cette forme de traitement pour nous borner à l'expérimentation du 693, nous avons 137 cas traités parmi lesquels 116 guérisons et 21 échecs, soit 84,7 % de succès.

TRAITEMENT PAR LE 693 SEUL

Notre expérimentation porte sur un total de 61 cas.

Les quatre premiers cas ont reçu des doses diverses.
En voici les observations résumées :

N° 5. — Urétrite totale aiguë de 25 jours. Le malade reçoit 4, 4, 2, 2, 2, 2, 2 comprimés. Le 7° jour l'urine est claire, limpide, le canal sec. La guérison est confirmée par l'épreuve de la bière.

N° 37. — Urétrite antérieure aiguë de 4 jours :
6, 6, 6, 6, 6, 6, sec limpide, bière, guérison en 6 jours.

N° 48 bis. — Urétrite antérieure subaiguë de 1 jour :
2, 5, 4, 3, 2, sec limpide, bière, guérison en 5 jours.

N° 48. — Urétrite de 1 mois déjà soignée par des lavages, 5 comprimés par jour pendant 8 jours, il persiste une petite goutte contenant des gonocoques. L'exploration montre à ce moment un recessus de la paroi supérieure de l'urètre.

Donc : 3 guérisons — 1 échec.

Dans les observations suivantes, nous avons employé la même posologie pour tous les malades. Le traitement dure 6 jours.

Le malade prend :

Le 1 ^{er} jour, 2 comprimés, soit	1 gr.
2 ^e jour, 5	— — 2 gr. 50
3 ^e jour, 4	— — 2 gr.
4 ^e jour, 4	— — 2 gr.
5 ^e jour, 3	— — 1 gr. 50
6 ^e jour, 2	— — 1 gr.

Total 10 gr.

Les 57 cas ainsi traités sont schématisés dans les tableaux ci-contre (tableaux I, II, et III).

Ces observations appellent quelques remarques.

Dans aucun cas, le traitement n'a duré plus de 6 jours.

La guérison a toujours été constatée après un repos de 6 à 8 jours, suivi de l'épreuve de la bière et chaque fois qu'un doute, même léger pouvait exister, après instillation dans l'urètre d'une solution de nitrate d'argent à 1 p. 200 et examen clinique et bactériologique le lendemain.

Parmi les malades qui ne se sont pas représentés à la consultation, nous avons fait deux catégories, les premiers que nous avons revus allaient bien, mais ont négligé de revenir après l'épreuve de la bière (G ?). Seul le défaut de certitude scientifique nous empêche de les classer d'emblée parmi les sujets guéris (G.). Les autres ne sont pas revenus à la fin du traitement; parmi eux, se trouve certainement une majorité de guérison (N. R.).

Les nombres obtenus nous montrent que :

1° Les urétrites antérieures d'évolution subaiguë sont extrêmement sensibles à ce traitement :

18 guérisons certaines,
4 non revus,
1 échec.

2° Celles d'évolution aiguë sont déjà moins sensibles :

5 guérisons certaines,
1 très probable,
2 non revus,
8 échecs.

3° Les urétrites totales réagissent nettement moins bien :

7 guérisons certaines,
5 non revues,
5 échecs.

En résumé, avec une dose totale de 10 gr. de 693, nous avons eu 32 guérisons confirmées, 5 presque certaines, 11 malades n'ont pas été revus, 9 seulement ont eu besoin d'un autre traitement, soit environ 80 % de succès.

Avec cette dose très faible, un sujet a souffert de céphalée légère, un autre a été quelque peu fatigué. Aucun d'entre eux n'a présenté de complications en cours de traitement.

TABLEAU N° I.

Urétrites antérieures aiguës.

Récéntes.

Observation numéro	N° Blenno. datant de	Traitement comprimés par jour	urètre, urine		résultat
74 bis	1 ^{re} , 1 jour	2, 5, 4, 4, 3, 2	sec, limpide	Bière	G.
97 bis	4 ^e , 2 jours	idem	sec, limp. + fil ^{ts}	Bière	G.

De plus de 3 jours.

numéro	antécédents	traitement			résultat
55 bis	1 ^{re} , 4 jours	2, 5, 4, 4, 3, 2	sec, filaments	Bière	G.
83	2 ^e , 4 jours	idem	idem	bière, coït	G.
84	3 ^e , 4 jours	idem	idem	bière, coït	G.
82 ter	2 ^e , 5 jours	idem	sec, limpide	Bière	G. ?
105	2 ^e , 5 jours	idem			N. R.
106 bis	2 ^e , 5 jours	idem			N. R.
60 bis	1 ^{re} , 4 jours	idem	Echec, lavages, guérison	20 jours.	
71	5 ^e , 8 jours	idem	Echec, lavages, très beau, gono + trajet, Dag + lav., sec, limpide.		
94 bis	1 ^{re} , 8 jours	idem	Echec, lavages, non revu.		

TABLEAU N° II.

Urétrites antérieures subaiguës.

Récentes.

Observation numéro	N° Blenno. datant de	Traitement comprimés par jour	urètre-urine urètre, urine		résultat résultat
59	2 ^e , 1 jour	2, 5, 4, 4, 3, 2	sec, limpide	Bière	G.
61 bis	2 ^e , 1 jour	idem	idem	Bière	G.
66 bis	1 ^{er} , 2 jour	idem	céphalée légère s. l.	Bière	G.
67 bis	2 ^e , 2 jours	idem		Bière	G.
68 bis	3 ^e , 2 jours	idem	sec, limpide	Bière	G.
71 bis	3 ^e , 3 jours	idem	sec, limpide	Bière	G.
77 bis	2 ^e , 1 jour	idem	sec, limpide	Bière	G.
92 bis	2 ^e , 2 jours	idem	sec, limpide	Bière	G.
95	1 ^{re} , 3 jours	idem	sec, limpide	Bière	G.
96 bis	1 ^{re} , 2 jours	idem	sec, limpide	Bière	G.
99 bis	2 ^e , 3 jours	idem	sec, limpide fila ^{ts}	Bière	G.
101 bis	3 ^e , 1 jour	idem	sec, limpide	Bière	G.
108	2 ^e , 2 jours	idem	sec, limpide	Bière	G.
63 bis	2 ^e , 3 jours	idem	sec, limpide	Bière	G.
63 bis	2 ^e , 3 jours	idem	sec, limpide		N. R.
65 bis	2 ^e , 2 jours	idem			N. R.
72 bis	2 ^e , 2 jours	idem			N. R.
83 bis	3 ^e , 2 jours	idem			N. R.
88	4 ^e , 5 jours	idem	sec, limpide		N. R.
96	4 ^e , 2 jours	idem	sec, limpide		N. R.
98	2 ^e , 2 jours	idem	sec, limpide		N. R.
112	2 ^e , 1 jour	idem	Echec, lavages,	lavages + Dagénan	

De plus de 3 jours.

69	2 ^e , 4 jours	2, 5, 4, 4, 3, 2,	sec, limpide	Bière	G.
78	1 ^{re} , 4 jours	idem	sec, limpide	Bière	G.
94	2 ^e , qq. jours	idem	sec, limpide	Bière	G.
114	5 ^e , 12 jours	idem	sec, limpide	B _e nitrate	G.
116 bis	2 ^e , 10 jours	idem	sec, limpide	Bière	G.
86	6 ^e , 4 jours	idem			N. R.

TABLEAU N° III.

Urétrites totales aiguës.

Récentes.

Observation numéro	N° Blenno. datant de	Traitement comprimés par jour	urètre, urine	résultat
64	1 ^{re} , 4 jours	2, 5, 4, 4, 3, 2	sec, limpide	Bière G.
70	2 ^e , 4 jours	idem	sec, limpide	Bière G.
88 bis	2 ^e , 2 jours	idem	sec, limpide	Bière G.
90 bis	1 ^{re} , 3 jours	idem	sec, limpide	Bière G.
97	1 ^{re} , 2 jours	idem		N. R.
69 bis	2 ^e , 3 jours	très aiguë idem, Echec, lavage, Bière, rechute, Dag : 3 + lavages.		
58 bis	? 1 mois	par pharmacien lavages, Nitrate, Gono. ++, sec, Bière, rechute, Echec.		
64 bis	1 ^{re} , 2 jours	idem, lavages, Bière, rechute, lavages, G. en 2 mois.		
86 bis	1 ^{re} , 2 jours	idem, sec, limpide, Nitrate, Echec, gono., Dag. + lavages.		

De plus de 5 jours.

91 bis	1 ^{re} , 7 jours	idem	fil st sec, limpide	Bière G.
119	1 ^{re} , 9 jours	rétréciss ^t très serré, Dag. : 2, 5, 4, 4, 3, 2, sec. limp.		G.
59 bis	1 ^{re} , 5 jours	idem		N. R.
73 bis	1 ^{re} , 7 jours	idem		N. R.
99	1 ^{re} , 5 jours	idem	petite goutte, gono., Echec, lavages.	

Urétrites totales subaiguës.

75 bis	Bl. à rechute 15 j.	idem	sec, limpide	Bière 2 fois G.
56 bis	1 ^{re} , 17 jours	idem		N. R.
103 bis	2 ^e , 5 jours	idem		N. R.

Urétrites rechutes ou après réactivation.

61	4 ^e de 20 j.	lavages, rechute, ant. aiguë, 2, 5, 4, 4, 3, 2, sec, Bière G.		
62 bis	2 ^e , 2 mois	lavages, Bière, rechute de 1 j. ant. aiguë, 2, 5, 4, 4, 3, 2, Bière G.		

Nos premiers essais avec le 693 employé seul nous ayant montré la plus grande résistance des urétrites totales, nous avons volontiers mis ces cas au traitement mixte en y adjoignant des lavages.

Dans des essais ultérieurs, nous avons mis tous nos cas au traitement mixte.

LES LAVAGES.

Sont pratiqués suivant la méthode de JANET en utilisant une solution de permanganate de potassium. Les premiers sont pratiqués à une concentration de 0,12 gr. pour 1.000, si l'urétrite est aiguë, de 0,15 gr. pour 1.000 si elle est subaiguë. Au bout de 5 à 6 jours, la concentration est portée à 0,20 gr., parfois même à 0,25 pour 1.000.

Au début, ces lavages sont toujours limités à l'urètre antérieur, même au cas d'urétrite totale. Les lavages totaux n'ont été employés qu'exceptionnellement, l'affection se réduisant à l'urètre antérieur dès le 2^e ou 3^e jour, dans la presque totalité des cas.

Un seul lavage est fait par jour, autant que possible à l'hôpital.

Une première série d'essais porte sur 29 malades.

La posologie employée a été la même que pour le 693 employé seul, c'est-à-dire par jour : 2, 5, 4, 4, 3, 2 comprimés à 0,50 gr. ou très voisine. Globalement, les résultats obtenus sont les suivants :

- 17 guérisons certaines,
- 3 guérisons très probables,
- 7 malades non revus,

contre 2 échecs.

Au cours de cette série, quelques légers incidents sont apparus, céphalée, petite tendance vertigineuse.

Une autre série a été faite avec des doses encore réduites.

La posologie uniforme est de 3 comprimés par jour, soit 1 gr. 50. Dans un seul cas, la dose totale a un peu dépassé 10 gr. Presque tous nos malades ont reçu 9 gr.

Les tableaux IV et V schématisent le détail des observations :

Il est à remarquer que la durée totale du traitement a été le plus souvent de 7 ou 8 jours.

Dans ces tableaux, les points représentant chacun un comprimé, le trait plein, la durée des lavages.

Sur 7 urétrites antérieures aiguës :

- Guérisons prouvées 2
- Guérisons très probables 5

Sur 15 urétrites antérieures subaiguës :

- Guérisons prouvées 9
- Guérison très probable 1
- Cas non revus 5

Sur 13 urétrites totales aiguës :

— Guérisons prouvées	3
— Guérisons très probables	4
— Cas non revus	5
— Echec	1

Sur 3 urétrites totales subaiguës :

— Guérison prouvée	1
— Guérisons très probables	2

Donc, au total : sur 38 cas :

15 guérisons prouvées,
12 guérisons très probables,
10 cas non revus,
1 seul échec.

Un seul cas de céphalée extrêmement légère.

Ce mode de traitement s'avère donc tout particulièrement intéressant, le meilleur semble-t-il, actuellement.

TABLEAU IV.

Traitement par lavages + 693.

Urétrites antérieures aiguës.

N ^{os}	Antécédents	Jours de traitement																		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
3	3 ^e Bl. de 4 jours, très aiguë	...	...	...	...	...	...	...	sec, limpide	...	...	...	...	...	...	...	bière		G ?	
16	2 ^e Bl. de 2 jours	...	...	...	...	...	...	...	céphalée légère	...	...	...	...	...	...	...	bière		G	
109 bis	1 ^{re} Bl. de 2 jours	...	...	...	...	...	...	...	sec, filaments	...	...	...	...	...	...	...	bière, nitrate		G	
98 bis	1 ^{re} Bl. de 4 jours	...	...	...	...	...	...	...	sec, limpide	...	...	...	...	...	...	...	bière, non revu		G ?	
1	2 ^e Bl. de 8 j., coule beaucoup	...	...	...	...	...	...	...	sec, limpide	...	...	...	...	...	...	...	bière		G ?	
112 bis	2 ^e Bl. de 10 jours	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	24 jours bière		G ?	
120 bis	1 ^{re} Bl. de 3 jours	...	...	...	...	...	...	...	sec, limpide	...	...	...	...	...	...	...	bière		G ?	

Urétrites antérieures subaiguës.

45 bis	1 ^{re} Bl. de 1 jour	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	bière	...	G
46	1 ^{re} Bl. de 1 jour	...	...	...	...	...	...	...	céphalée	...	...	...	...	...	...	...	bière	...	G

N^{os} Antécédents

Jours de traitement

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

102 2^e Bl. de 3 jours

111 bis N^e Bl. de 1 mois

117 bis Bl. de 3 semaines, lavages

124 bis 3^e Bl. de 10 jours

128 2^e Bl. de 2 jours

135 2^e Bl. de 10 jours

104 bis Gono. en cours de dilatation

104 2^e Bl. de 5 jours

105 bis 1^{re} Bl. de 2 mois

111 3^e Bl. de 1 jour

116 N^e Bl. de 1 jour

135 bis 3^e Bl.

107 bis 1^{re} Bl. de 2 jours

G

G

G

G

G

G

G ?

N. R.

N. R.

N. R.

N. R.

N. R.

G

limpide

limpide

sec, limpide

nitrate

bière

bière

bière, filaments, nitrate

sec, bière

bière

Traitement par lavages + 693.
Urétrites totales aiguës.

N ^{os}	Antécédents	Jours de traitement	G
		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18	
103	1 ^{re} Bl. de 7 jours, très aiguë	 sec, limpide	G
122 bis	2° Bl. de 5 j., douleurs vives		G
6	1 ^{re} Bl. de 3 jours.	 sec, limpide	G 2
17	1 ^{re} Bl. de 2 jours	 sec, limpide	G ?
108 bis	4° Bl. de 2 jours, brûlures très vives	 sec, limpide	G ? G ?
125	2° Bl. de 6 jours	 sec, limpide	G ?
136 bis	2° Bl. de 4 jours, brûlures.	 bière	G
106 /	4° Bl. de 8 jours		N. R.
109	2° Bl. de 4 jours		N. R.

693 + LAVAGES
APRES ECHEC D'UN TRAITEMENT
PAR SULFAMIDE

Parmi les échecs observés, certains sont dus à la présence de diverticules urétraux infectés. Les autres n'ont pas de cause reconnue. Ce sont ces cas qui ont fait naître l'idée d'une chimio-résistance du gonocoque, analogue à la chimio-résistance des spirochètes.

Cette idée est encore renforcée par une remarque faite par tous les auteurs. Ceux-ci ont observé une sorte de permanganatorésistance après l'échec des sulfamides. On peut d'ailleurs se demander si ces échecs ne surviennent pas précisément chez certains sujets réagissant mal au gonocoque et dont la blennorrhagie, soignée par le seul permanganate, aurait duré fort longtemps. Quoiqu'il en soit, la possibilité pour certaines races microbiennes d'acquérir cette chimiorésistance, serait une contre-indication formelle à l'emploi des petites doses.

Les données cliniques fournies par notre expérimentation ne nous semblent pas confirmer l'existence, sinon très rare, de cette chimiorésistance. Nous nous basons sur les arguments suivants :

1° En classant les urétrites par formes anatomo-

évolutives, BARBELLION avait depuis longtemps remarqué que la proportion d'échecs était très différente suivant la forme envisagée. Les observations rapportées ici mènent à une conclusion semblable, et il nous paraît assez difficile d'admettre que ces races résistantes se créent dans les urétrites totales aiguës et non dans les urétrites antérieures subaiguës. Cet argument n'est pourtant pas décisif, l'aptitude à la chimiorésistance et la forme évolutive pouvant toutes deux être rapportées à la virulence particulière de la race microbienne.

2° Le nombre d'échecs dus à cette chimiorésistance devrait être élevé avec les doses que nous avons employées; or, nos résultats sont assez comparables à ceux obtenus avec des doses doubles ou triples.

3° Le traitement mixte (petites doses de sulfamide + lavages), après l'échec des sulfamides seuls, suivi de l'échec des lavages seuls ou bien après un premier échec du traitement mixte, nous a donné un pourcentage très élevé de guérisons, même s'il s'agissait du même composé chimique.

Ces arguments, sans exclure la possibilité de la chimiorésistance, nous semblent prouver que les doses que nous appelons faibles, c'est-à-dire 1 à 2 gr. par jour, ne provoquent pas chez le gonocoque l'apparition de cette propriété biologique nouvelle.

Partant de cette idée, nous avons mis, depuis quelque temps, au traitement mixte, tous les échecs observés à la consultation, à la suite de soins reçus de nous ou en ville, en observant un repos de 7 jours, aux lavages avant la reprise des sulfamides.

La posologie est semblable à celle décrite plus haut : 1,50 gr. de 693 par jour. Nos essais ont porté sur une série de 17 cas, dont plusieurs échecs de notre traitement par le 693 seul. Les observations sont schématisées dans le Tableau VI.

Les résultats ont été : Guérisons prouvées	8
Guérisons très probables	4
Cas non revus	4
Echec	1

dont : 3 guérisons en 6 jours,

5 guérisons en 7 jours,

et la plus tardive en 13 jours.

La dose totale de 693 n'a dépassé 10 gr. que deux fois (13,50 gr. et 15 gr.).

Trois observations sont particulièrement intéressantes :

L'obs. 45 est celle d'un sujet chez lequel deux traitements successifs par les Sulfamides seuls, puis les lavages, avaient été suivis de rechutes. Après un repos de 15 jours avec des lavages, la guérison a été obtenue en 6 jours de traitement mixte.

Dans l'Obs. 57 bis, il s'agit d'un malade porteur depuis deux mois d'une blennorragie compliquée d'arthrites subaiguës d'un poignet et d'une tibio-tarsienne. Il a pris du 693 à la dose journalière de 3 gr. puis 2 gr. pendant quelques temps, sans résultat. L'urétrite est totale, les urines très troubles. Guérison en 7 jours avec 7,5 gr. de 693.

L'Obs. 121 bis est certainement une des plus belles. Le malade est un noir traité en Afrique. 30 gr. de

1162 F ne l'ont pas amélioré, pas plus que les lavages. Son frère, infirmier à Lariboisière, le fait venir à Paris et nous l'amène. Urétrite totale avec urines extrêmement troublées.

Sujet fatigué et désespéré. Il prend alors 1,50 gr. de 693 et fait un lavage chaque jour pendant 10 jours puis cesse tout traitement. Le canal est sec, l'urine limpide. Craignant la bière, il boit de la limonade et ses urines deviennent légèrement troubles, mais l'examen microscopique ne révèle que quelques polynucléaires et quelques cellules urétrales.

L'épreuve du nitrate d'argent le montre parfaitement guéri.

Cette blennorragie grave, datant de plusieurs mois, chez un malade peut-être prédisposé (c'est sa 5^e et les précédentes ont duré très longtemps) a donc guéri en 10 jours et avec seulement 15 gr. de 693.

Ces résultats permettent d'affirmer qu'il est possible et même souvent indiqué, chez les sujets ayant reçu un traitement sulfamidé, suivi d'échec, et à la condition formelle qu'il s'agisse bien d'un échec, et non d'un arrêt par accident d'intoxication ou d'intolérance, de reprendre un nouveau traitement par de petites doses d'un produit actif associées à des lavages suivant la méthode de JANET, après avoir mis pendant quelques jours le malade aux lavages seuls.

TABLEAU VI.

*Traitement par le 693 associé aux lavages
après échec d'un traitement par sulfamide.*

N ^{os}	Antécédents	Jours de traitement															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16 17
10	Bl. de 2 mois, 1162 F., 6 gr. + lavages, échec	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
57 ^{bis}	Bl. de 2 mois + arthrites, 693 ? gr., total +	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
84 ^{bis}	Bl. de 25 jours, sulf. 18 gr., lavages, rechute	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
85 ^{bis}	Bl. de 2 mois, sulf. 12 gr., lavages, échec	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
87	Bl. de 25 jours, sulf., ? gr., lavages, échec	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
121 ^{bis}	Bl. de ? mois, sulf. 30 gr., lavages, échec	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
93 ^{bis}	Bl. de 1 mois 1/2, sulf. 15 gr., lavages, échec	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
134	Bl. de 3 semaines, sulf. 16 gr., lavages, échec	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..

G

G

G

G

G

G

G ?

G ?

N ^{os}	Antécédents	Jours de traitement	G ?
		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17	
69 bis	Bl. de 1 mois 1/2, sulf., 693 seul, échec, lavages	 sec, limpide	G ?
71	Bl. de 1 mois 1/2, 693 seul, échec, lavages	 sec, limpide	G ?
85	Bl. de 1 mois, sulf. 7 gr., lavages, échec		N. R.
119 bis	Bl. de 17 jous, sulf. 16 gr., rechute		N. R.
121	Bl. de 16 jours, sulf. 15 gr., lavages, échec		N. R.
112	Bl. de 22 jours, sulf. 10 gr., lavages, échec		N. R.
86 bis	Bl. de 25 jours, sulf. 10 gr., lavages, nitrate, rechute	 trouble, coule	E.
45	Bl. de 3 mois, sulf. 30 gr., rechute, sulf. 10 gr. + la- vages, rechute, lavages, re- chute, lavages 15 jours, échec	 échec	G
113 bis	Bl. de 5 jours, sulf. 10 gr., échec.	 bière, nitrate	G

COMPLICATIONS

L'action des sulfamides sur les complications de la blennorrhagie masculine a été diversement appréciée suivant les auteurs. Nous n'entreprendrons pas cette étude ici.

L'action préventive est fort importante. Au cours des traitements par le 693, seul ou associé aux lavages pratiqués à Lariboisière, nous n'avons pas observé un seul cas de complication.

Pourtant certains auteurs en ont signalé, par exemple GUERIN, SERVANTIE et DESTOMBES (de Bordeaux).

BARBELLION et nous même avons également vu quelques cas au cours de traitement par des sulfamides divers, mais fort peu nombreux.

Il nous a été également donné de prendre une observation de complication après traitement. Il s'agit d'un malade qui présente une deuxième urétrite gonococcique antérieure aiguë datant de 4 jours. Il reçoit 10 g. de sulfamide en 6 jours. Le 7^e jour, le canal est sec, l'urine limpide. Le 10^e jour après l'épreuve de la bière, le malade semble guéri, de même que le 14^e jour.

Le 18^e jour, le malade consulte pour des douleurs et on constate une prostatite. Il est alors hospitalisé et le 21^e jour présente un gros abcès de la prostate

qui s'ouvre spontanément dans le rectum au cours de la nuit suivante. 5 jours après, la température est redevenue normale. Il ne s'écoule plus de pus, le toucher rectal ne révèle plus rien d'anormal.

Cet abcès a donc évolué très rapidement, sans qu'à aucun moment l'urétrite ait reparu.

CONCLUSIONS

L'emploi des sulfamides constitue un progrès capital dans le traitement de la blennorragie masculine. Leur action est rapide, le plus souvent radicale.

Si, dès maintenant, le traitement par les sulfamides seuls *per os* peut être réalisé avec des résultats suffisants et fort peu d'accidents, il n'en est pas moins vrai que le traitement idéal est celui qui associe les lavages pratiqués suivant la méthode de JANET aux petites doses de sulfamides. Applicables avec le maximum de chances de succès à toutes les catégories d'uréthrites, antérieures ou totales, aiguës ou subaiguës, c'est aussi celui qui entraîne le minimum de risques pour le malade.

La nécessité des fortes doses ne semble plus aussi intangible qu'au début, ceci étant peut-être dû à la découverte de corps plus actifs.

La sulfamido-résistance permanente — uréthrites résistant, après un certain repos, à une reprise du traitement mixte — assez fréquente avec les premiers corps étudiés, nous a paru se faire de plus en plus rare, à la suite de l'emploi du 693.

La prévention exercée par le sulfamides envers les complications, sans être absolue, est certaine et très large.

Mais, les rechutes et les accidents doivent nous empêcher d'oublier que les sulfamides, permettant au malade de se soigner lui-même, sans surveillance médicale, sans contrôle de la guérison, constituent une arme à double tranchant, dangereuse pour le sujet et probablement aussi pour sa descendance. La vente libre de ces médicaments, contre laquelle JANET s'est particulièrement élevé, multiplie incontestablement leur danger, et peut faire d'une admirable découverte une source nouvelle de risques pour l'individu livré à ses propres inspirations thérapeutiques.

Vu : Le Président de Thèse,
H. GOUGEROT.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AMIRIAN (A. H.). — *Thèse Paris*, 1939.
- BARBELLION (P.). — Etat actuel de la chimiothérapie appliquée à l'Urologie. *Journal d'Urologie*, N° 3, Mars 1930.
- BARBELLION (P.) et GARIBALDI (A. S.). — Expérimentation du 1162 F. dans la Blenn. *Bull. Soc. Fr. d'Ur.*, Séance du 17 janvier 1938.
- BARBELLION (P.). — La vie médicale, 2, 25 janvier 1938.
- BARBELLION (P.). — Chimiothérapie de la blennorrhagie par le 1162 F. *Bull. Soc. de méd. de Paris*, Séance du 11 février 1938.
- BARBELLION (P.) et GARIBALDI (A. S.). — Chimiothérapie de la Blennorrhagie par le 1162 F. *Journal d'Urol.*, T. 45, N° 5, Mai 1938.
- BARBELLION (P.). — Le traitement superabortif. *Ann. des mal. vénériennes*, N° 6, Juin 1938.
- BARBELLION (P.) et GARIBALDI (A. S.). — Gonocoque et chimiothérapie. *La presse médicale*, N° 49, 18 juin 1938.
- BARBELLION (P.). — Le traitement superabortif. *Bull. Soc. Fr. d'Ur.*, Séance du 11 juillet 1938.
- BARBELLION (P.) et TORRÈS (F.). — Troubles de la Spermatogénèse. *Journal des Praticiens*, 16 juillet 1938.
- BARBELLION (P.). — La Prophylaxie antivénérienne, N° 8, Août 1938.
- BARBELLION (P.) et NICOLAÏDIS. — *Journal des Praticiens*, 8 oct. 1938.
- BARBELLION (P.) et GARIBALDI (A. S.). — *Journal des Praticiens*, 21 janv. 1939.
- BLUM (P.), BRALEY (Y.) et LARDAT (M.). — La vie médicale, N° 2, 25 janvier 1938.
- BOUVET. — La vie médicale, 2, 25 janvier 1938.
- BUTTLE, GRAY et STEPHENSON. — *Lancet*, 6 juin 1936.

- BUTTLE et COLLAB. — *Lancet*, 5 juin 1937.
- CAILLET (A.). — Contribution à l'étude de la sulfamidothérapie dans la lutte antigonococcique. *Sciences médic.*, 28 février 1938.
- CLINE (M. D.), EDWARD (W.). — *Journal. Amer. Med. Assoc.* Déc. 24, 1938.
- COKKINIS. — *Brit. med. journ.*, 1937, 11, 905.
- CREAN. — *Lancet*, 16 octobre 1937.
- DEES et COLSTON. — *Journal of. Am. med. ass.*, 29 mai 1937.
- DOMAGK. — *Deutsche Med. Wochens*, 1935, 7.
- DOUKAN (G.). — Deux ictus au cours de traitements sulfamidés antigonococciques. *Concours médical*, 19, VI, 1938.
- DUHOT. — *Revue Belge d'Urol. et de Dermato.*, N° 3, Nov. 1912.
- DUREL. — Action du 1162 F dans la blennorragie. *Annales des maladies vénériennes*, Août 1937.
- DUREL. — *Le Bulletin médical*, 22 octobre 1938.
- DUREL (P.). — *Société de Dermat. et Syph.* Séance du 4 nov. 37.
- DUREL et RATNER. — *Bull. Soc. Fr. Dermato. et Syph.*, 1938, 6.
- DUREL. — *Soc. méd. Hôpit. Paris*, Séance du 28 oct. 1938.
- ERSKINE, JOHNSON, LLOYD. — *Brit. Méd. Jour.*, 11 sept. 1937.
- FELKE. — *Deut. Med. Woch.*, 1937, 41, 1412.
- FOURNEAU, TRÉFOUEL, NITTI et BOVET. — *Bull. Acad. Méd.*, 1937, 118, 210.
- FOURNEAU (E.). — Introduction à la chimiothérapie antibactérienne par les dérivés du soufre. *Ann. médico-chirurgic.*, 15 mars 1938.
- GAUTIER (E. L.). — *La France médicale*, 15 déc. 1938.
- GIRARD, RAY et RICHARD. — *Nature* 1937, 140, 283.
- GLEYS. — *C. R. Acad. Sciences*, 1937, 204, 1907.
- GOISSEDET et DESPOIS. — *Biolog. Méd.*, vol. XXVII, 1937.
- GORET, BORDET et MINGUET. — L'azoospermie et les sulfamides. *Le siècle médical*, 15 déc. 1938.
- GOUGEROT (H.). — La prophylaxie antivenérienne, N° 8, Août 1938.
- GOULIAS (M. H.). — *Thèse Bordeaux* 1938.

- GROLLET. — Conférence de chimioth. de la blenno. Paris, 21 mars 1938.
- GRUTZ. — *Münch. Med. Woch.*, 30 juillet 1937, 84, 1201.
- HADIDA (E.). — *La France méd.*, 15 février 1939.
- HANSCHALL. — *Brit. méd. Journ.*, 1937, 4011, p. 1038.
- HARVIER et PERRAULT. — *Paris med.*, 1937, 50, 465.
- HEITZ-BOYER, NITTI, TRÉFOUEL. — Une nouvelle médication contre la blenno. *Journ. Fr. d'ur.*, t. 46, N° 1, Janv. 1938.
- HEITZ-BOYER. — *Soc. Fr. d'ur.* Séance du 15 nov. 1937.
- HERROLD (R. D.). — Urologic and Cutaneous review, XLI, 1937, p. 321.
- JACOBS et HEIDELBERGER. — *Jour. Amer. Chemistry soc.*, 1919, 41, 2185.
- JAUBERT et MOTZ. — *Le siècle médical*, 15 janvier 1938.
- JAUSION, GIRARD, PECKER et KOUCHNER. — La polychimiothérapie des états gonococciques. *Gazette méd. de Fr.*, 1^{er} déc. 1937, p. 1023.
- LEMAIRE et CAHEN. — *Société de médecine militaire Française*, 8 déc. 1938.
- LEVADITI et VAISMAN. — *C. r. Soc. Biologie*, 1935, 119, 946.
- *C. r. Soc. Biologie*, 1935, 120, 1077.
- *C. r. Acad. Sciences*. 1935, 200, 1694.
- *C. r. Soc. Biologie*, 1938, 128, 352.
- LINSER. — *Ges. f. Natur und Heilkunde in Med. Klin.* 1936,
- MILIAN (G.). — *Conf. de la Chimioth. de la blenno*, 8 mars 1939.
- *Conf. de la Chimioth. de la blenno*, Paris, 21 mars 1938.
- MILIAN, MANSOUR et SMILOVICI. — *Conf. de la Chimioth. de la blenno*, Paris, 21 mars 1938.
- MORTON, WHITBY. — *Brit. Med. Journ.*, 1937, 4007, p. 828.
- NICOLAIDIS. — Les sulfamides, leur action sur le sang. *Thèse Paris*, 1938.
- PALAZZOLI et BOVET. — *La Presse Méd.*, 19 janvier 1938, 99.
- PALAZZOLI, NITTI, BOVET et LEVINSON. — *C. R. Soc. Biol.* 1938; 128, 26.
- PALAZZOLI et BOVET. — *Cond. du T^e chimioth. de la Blenno.* à l'aide du 1162 F et du 1399 F. *Paris Méd.* 12 mars 1938.

- PAUTRIER (L.-M.) et LAUGIER (P.). — *Réun. dermat.*, Strasbourg, 20 nov. 1938.
- PINARD (M.). — La prophylaxie antivénérienne, Août 1938, 481.
- REUTER (F.-A.). — The use of sulfanilide in the treatment of gonorrhea. *Med. Ann. of the district of Columbia VII*, Mai 1937, 117.
- ROPER. — *The lancet*, 1937, 233, 1166.
- SAUPHAR (G.). — La prophylaxie antivénérienne, N° 8, Août 1938.
- TANT. — *Bruxelles Médical*, 1937, 49, 1716.
- TORRÈS-LÉON (F.). — Sulfamides et spermatogénèse. *Thèse Paris*, 1938.
- TOURAINÉ. — *Bull. Soc. Fr. Dermato et Syph.*, 1937, N° 8, 1905
- TRÉFOUEL (M. et Mme), NITTI, BOVET. — *C. r. Soc. biol.*, 1935, 120, p. 756.
- TRÉFOUEL (M. et Mme), NITTI, BOVET. — *Ann. Ins. Pasteur*, 1937, 58, 30.
- VEISLEIB (L.). — *Thèse Paris*, 1938.
- VIGONI. — *Scalpel*, Juillet 1938.

